

REC'D 15 AVR. 1997

WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT



Bescheinigung

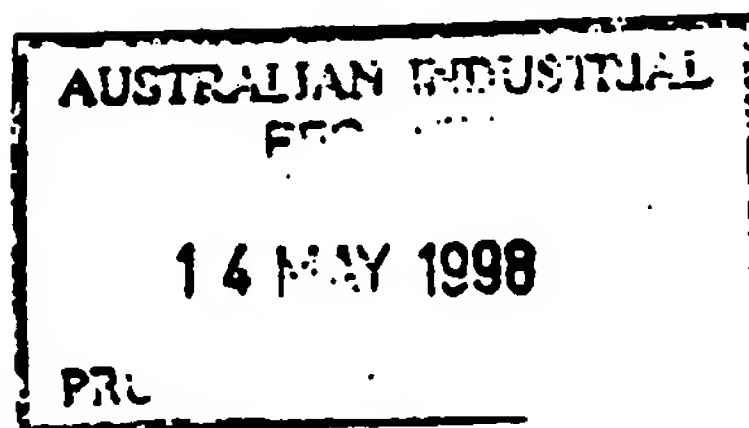
Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zwischenprodukte innerhalb der Total-synthese von Epothilon A und B"

am 30. August 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole C 07 F und C 07 D der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 7. Februar 1997
Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag

Wehner

Wehner

Aktenzeichen: 196 36 343.8

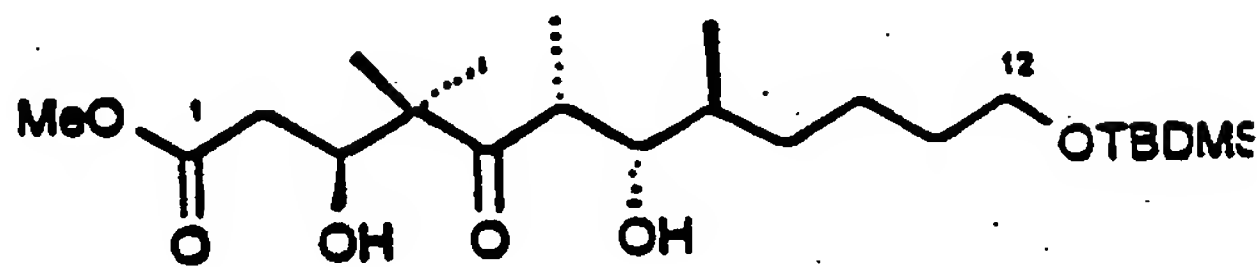
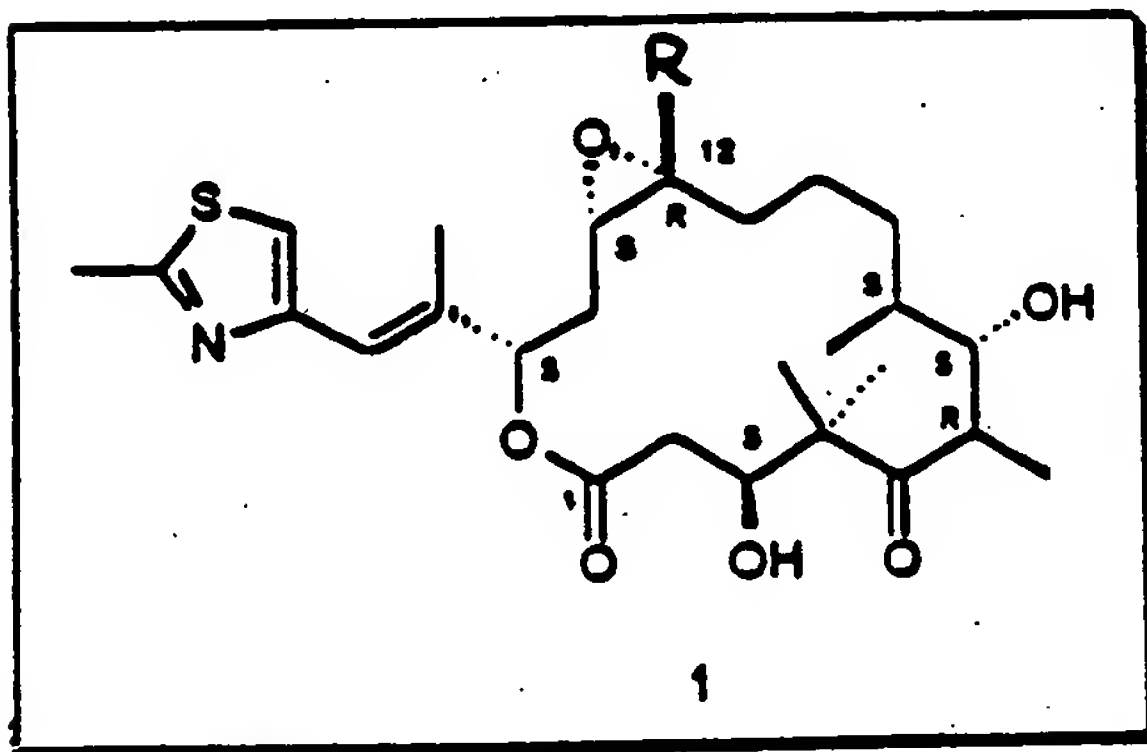
Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B

Die Erfindung betrifft Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B.

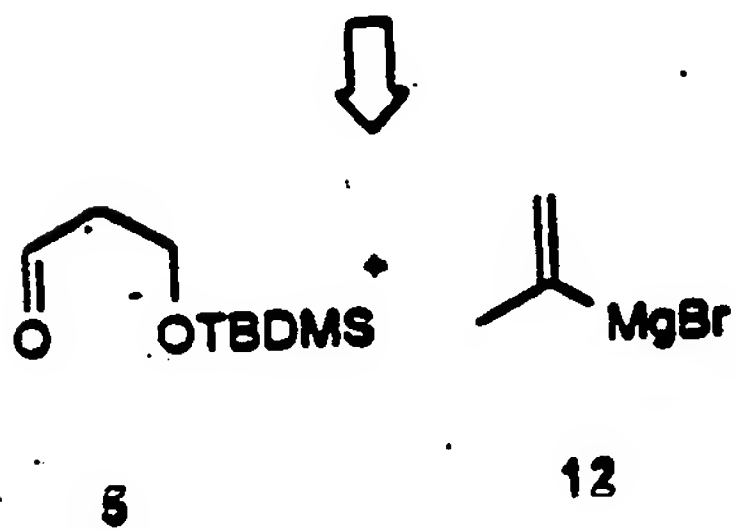
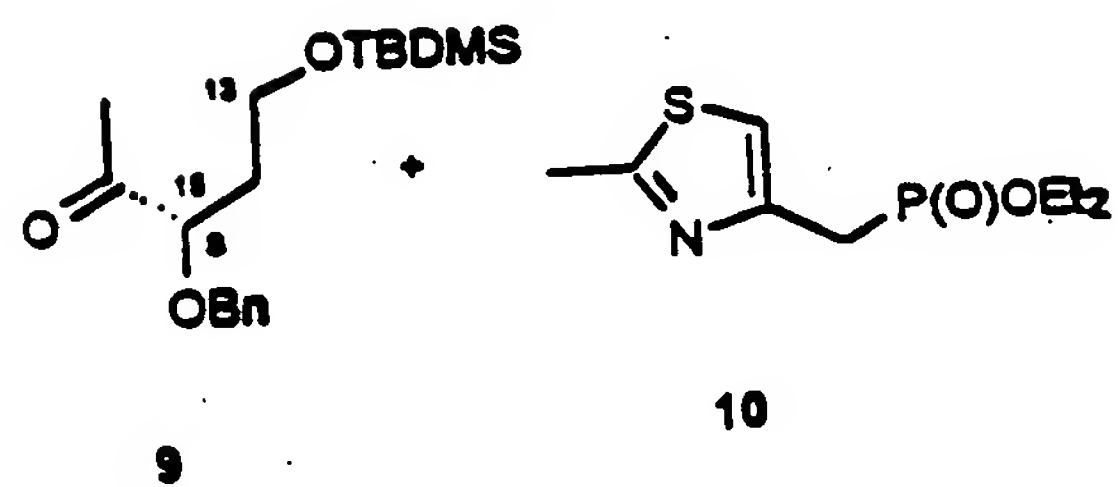
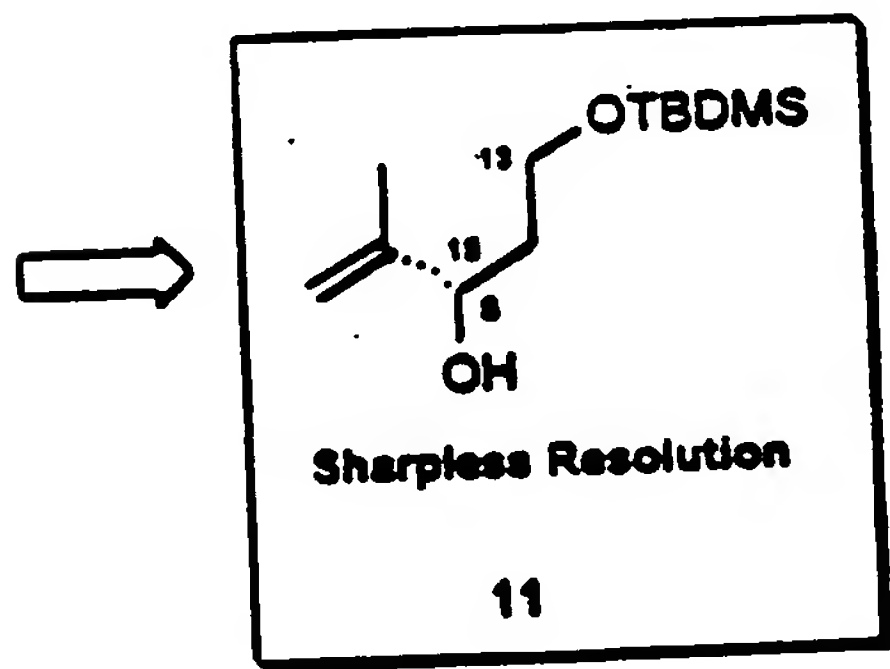
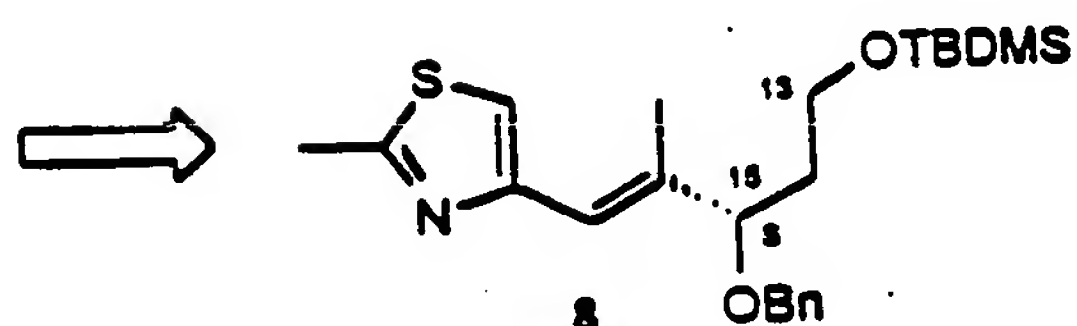
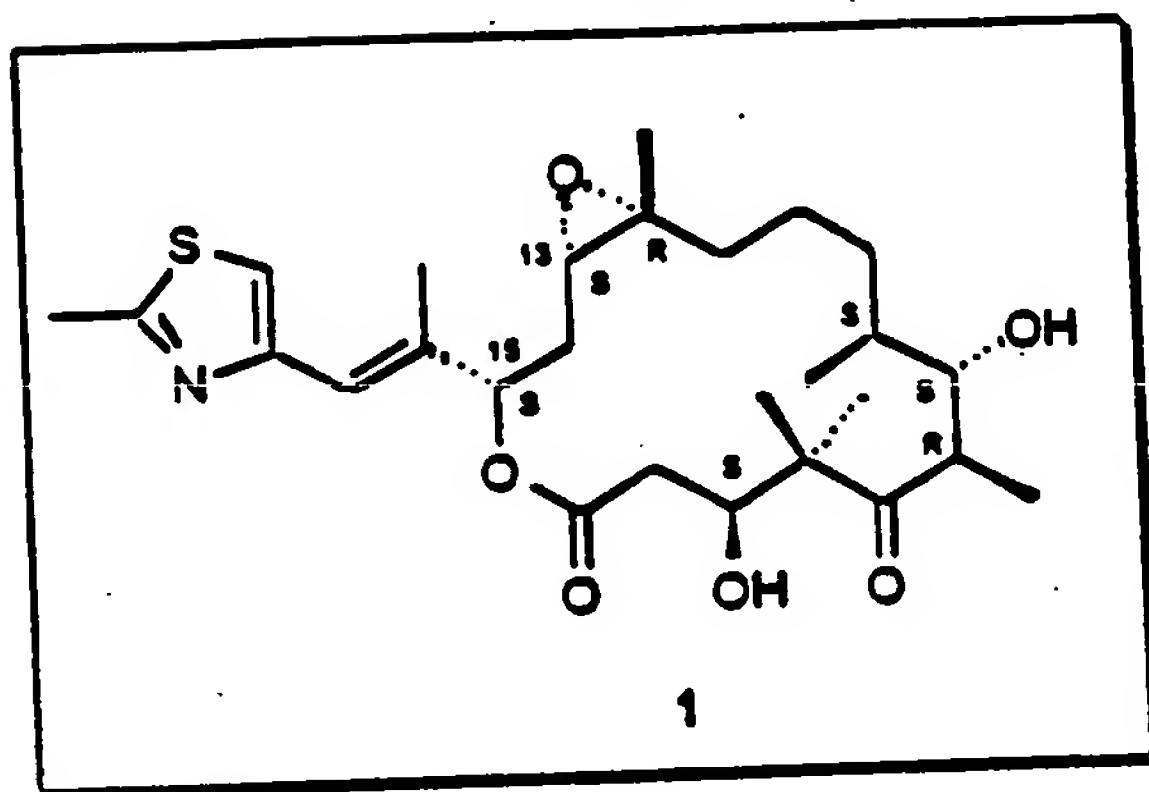
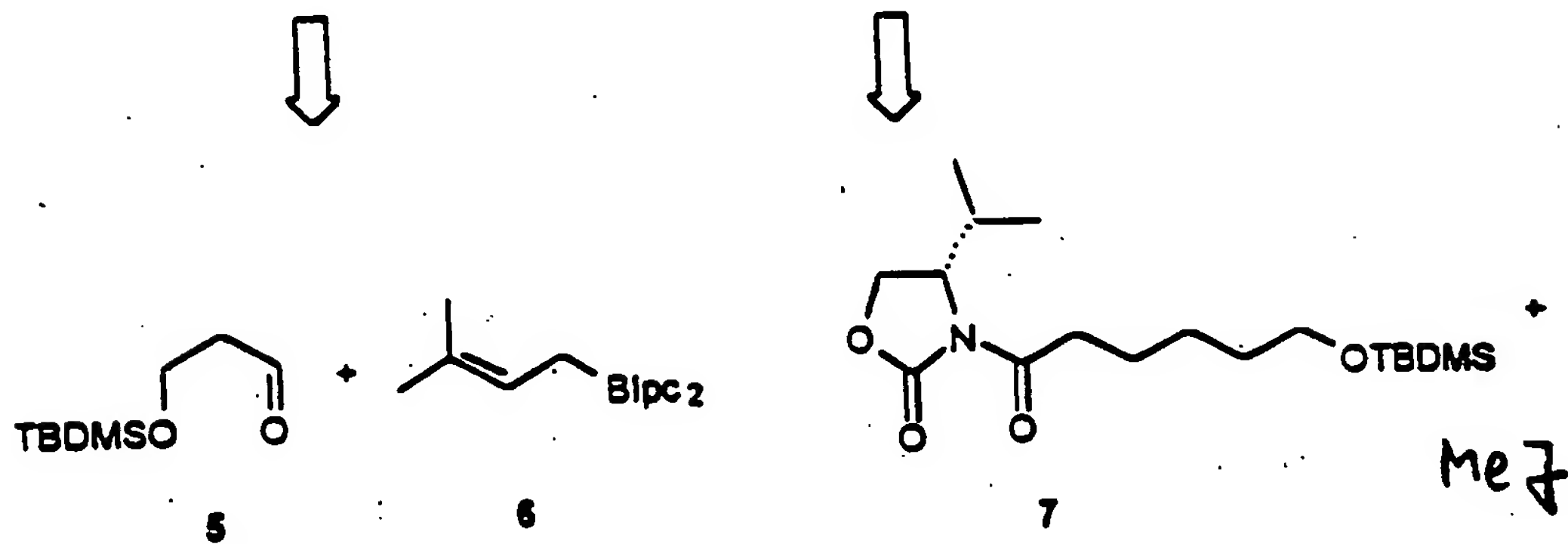
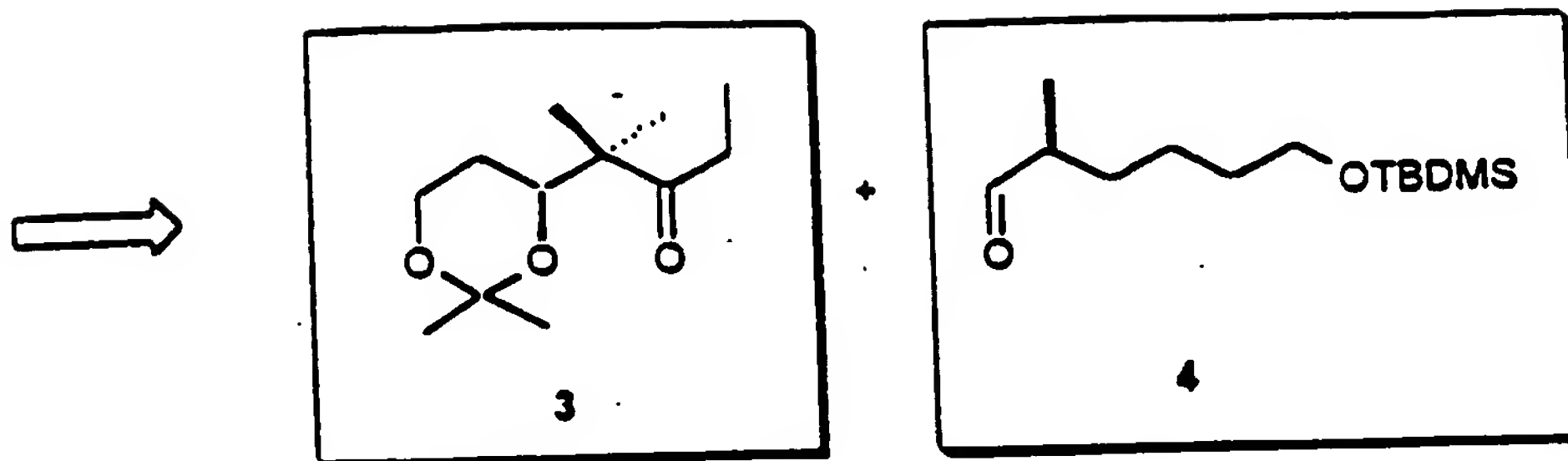
Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen. Diese Epothilone A und B werden innerhalb des Standes der Technik in DE 41 38 042 C2 und in European Chemistry Chronicle, Vol. 1/ No. 1 S. 7 - 10 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Epothilon A und B bereitzustellen, die es erlauben, die Naturstoffe einfach herzustellen und ebenso die Strukturen in der üblichen Art und Weise zu variieren, um Verbindungen mit stärkeren bzw. nebenwirkungsärmeren Eigenschaften herstellen zu können.

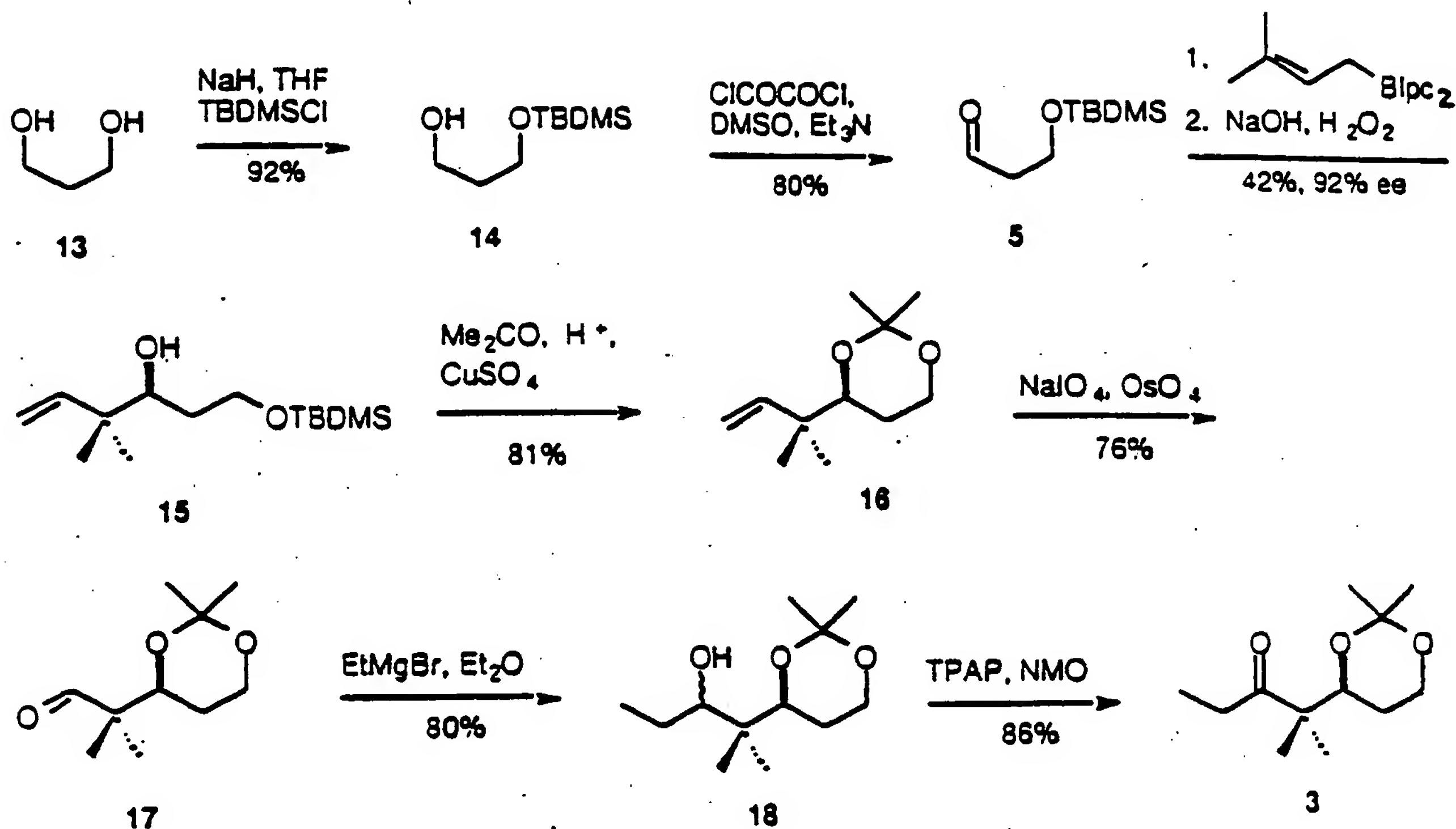
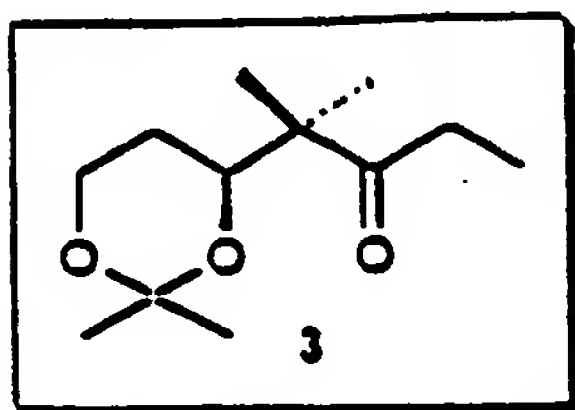
Zunächst erfolgt die Beschreibung der Synthesestrategie, danach die detaillierte Synthese der Schlüsselsegmente, 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3, 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4, dem Thiazolderivat 8 und (4*S*,6*S*)-10-(*tert*. Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,-trimethyl-decan-3-on (dem Aldolreaktionsprodukt aus 3 und 4 und (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-7-Benzoyloxy-3-(*tert*.-butyldimethylsilyloxy)-12-(*tert*.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäuremethylester, dem 7-Benzylether von 2. Diese Synthone werden zwangsläufig benötigt, um die Naturstoffe stereospezifisch erstellen zu können.



$R = H, CH_3$
Epothilone A und B



Synthese von Segment 3:



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 3

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on):

Das 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal 5 wird ausgehend von Propan-1,3-diol 13 hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3388-3390, zum 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-propanol 14 monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/ Oxalylchlorid zum Aldehyd 5 oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Cséreg, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1139-1148).

Darstellung von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol 15
(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 432-439)

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von Ipc_2BH (7.34 mmol, hergestellt aus (-)- α -Pinen [99 %, 97 %ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947 [4]) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 mm Hg/1 h), (0.5 mm/2h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1equiv) Aldehyd 5 zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C rühren und läßt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30 %iger H_2O_2 -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml H_2O und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 2:1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098mmol) des Alkohol 15, entsprechend einer Ausbeute von 42 %. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphorsäurechlorid erhalten werden und ergab einen ee-Wert von 92 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, FG = 258.47 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 16

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols 15 in 13 ml Aceton gelöst und 400 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies CuSO_4 zugegeben. Dann werden 20 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml CH_2Cl_2 zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und die wässrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 2:1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids 16 entsprechend einer Ausbeute von 81 %.

Allgemeine Daten: $C_{11}H_{20}O_2$, FG = 184.28 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 17

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids 16 in 18 ml THF gelöst und 14 ml wässriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionmischung wird 400 μ l (0.031 mmol, 0.02 equiv) OsO_4 -Lösung (2.5 %ig in tert-Butanol) zugetropft. Nach 10 Minuten werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv) $NaIO_4$ portionsweise über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2x1.0 equiv) $NaIO_4$ addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit DE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds 17 entsprechend einer Ausbeute von 76 %.

Allgemeine Daten: $C_{10}H_{18}O_3$, FG = 186.25 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 18

Eine Lösung von 268 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 17 in 4 ml Diethylether wird bei 0 °C mit 528 μ l (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von EtMgBr in DE versetzt. Man läßt 2 h bei 0 °C rühren, erwärmt auf RT und läßt eine weitere Stunde rühren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wässrige Phase wird mit DE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 18, entsprechend einer Ausbeute von 80 %.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{24}O_3$, FG = 216.31 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s), Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s), Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 3

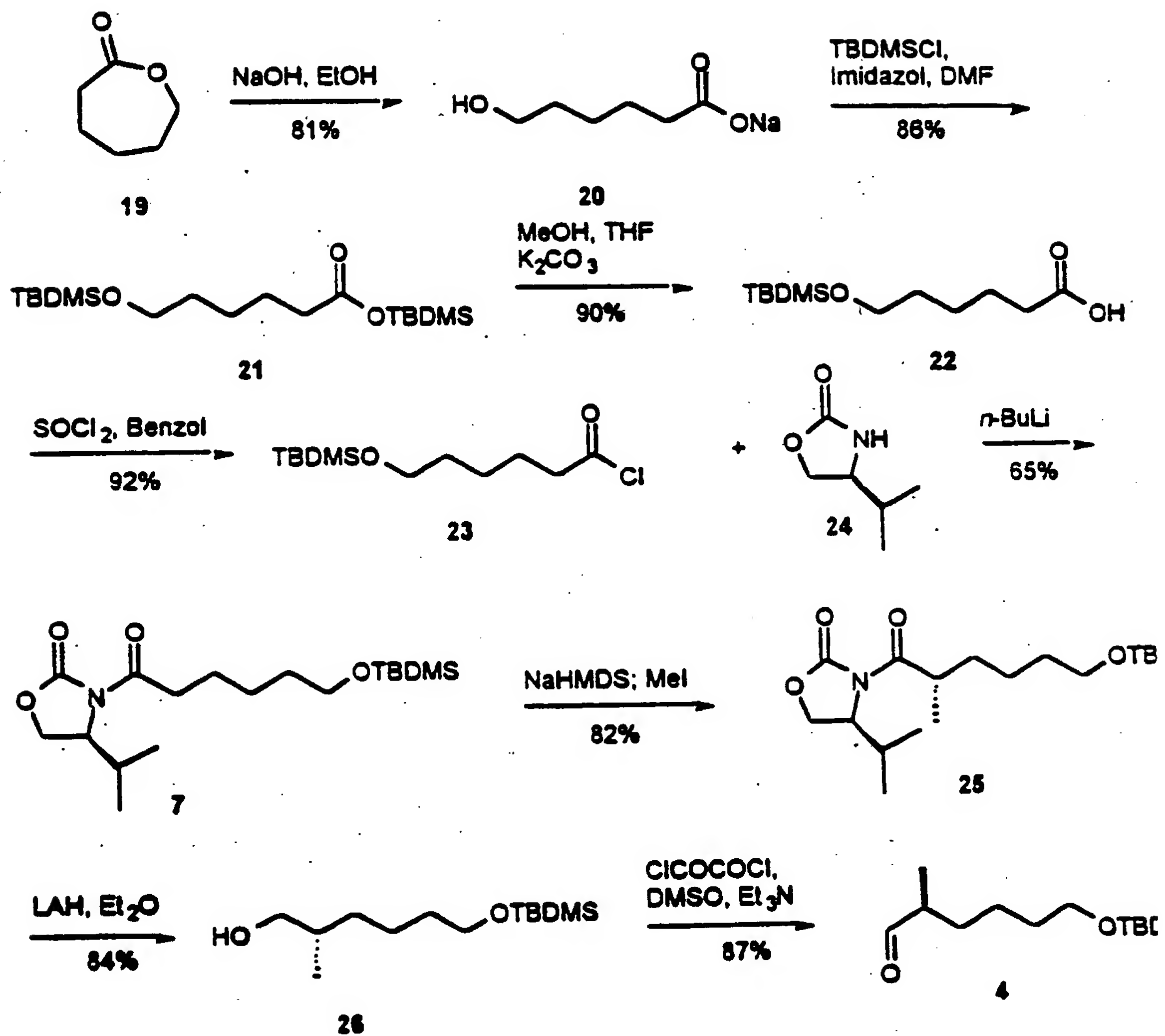
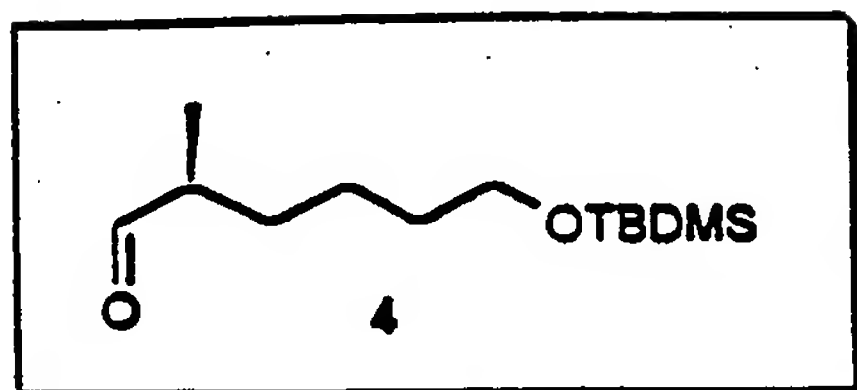
W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1625-1627 [5]

Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 18 in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und 6 4 Å Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) NMO zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren werden 6 mg TPAP (0.016 mmol, 0.05 equiv) addiert und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereingt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 3, entsprechend einer Ausbeute von 86 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$, FG = 214.30 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthese von Segment 4:



Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 4:

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat **20** wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1387-1399 [6] aus ω -Caprolacton **19** hergestellt.

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester **21** [7]

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Salzes **20**, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4:1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung **21**, entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{40}O_3Si_2$, FG = 360.69 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure **22**

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106 [8]

Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung **21** in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K_2CO_3 in 44 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) der Carbonsäure **22**, entsprechend einer Ausbeute von 90 %.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_3Si$, FG = 246.42 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid 23

J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853 [9]

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) Carbonsäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) SOCl_2 versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige SOCl_2 aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des Säurechlorids 23. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

Darstellung von 3-[6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 7 , A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360 [10]

Eine Lösung von 755 mg (5.845 mmol) (4*S*)-4-(1-Methylethyl)-2-oxazolidinon 24 in 8 ml THF wird auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 4.0 ml (6.43 mmol, 1.1 equiv) einer *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan) versetzt. Anschließend wird bei -78°C innerhalb von 2 Minuten eine Lösung von 1.703 g (6.43 mmol, 1.1 equiv) Säurechlorid 23 in 7 ml THF zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und versetzt mit 11 ml einer 1 M wäßrigen K_2CO_3 -Lösung und läßt 15 Minuten rühren. Es wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 1.352 g (3.78 mmol) der Verbindung 7, entsprechend einer Ausbeute von 65 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$, FG = 357.56 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 173.22 (s), 154.02 (s), 63.26 (t), 62.94 (t), 58.32 (d), 35.47 (t), 32.52 (t), 28.32 (d), 25.92 (q), 25.36 (t), 24.18 (t), 18.29 (s), 17.92 (q), 14.61 (q), -5.34 (q)

Darstellung von 3-[6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 25

D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761 [11]

Es werden 1.231 ml (1.231 mmol, 1.1 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 400 mg (1.119 mmol) Oxazolidinon 7 in 3.5 ml THF versetzt. Man läßt 30 Minuten bei -78 °C rühren, addiert 793 mg (5.593 mmol, 5 equiv) MeI gelöst in 2 ml THF und läßt für 4 h bei -78°C rühren. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, mit Diethylether extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 2:1 gereinigt, wobei das in geringem Maße entstandene unerwünschte Diastereomer leicht abgetrennt werden kann. Man erhält 328 mg (0.917 mmol) des methylierten Produkts 25, entsprechend einer Ausbeute von 82 %.

Allgemeine Daten: C₁₉H₃₇NO₄Si, FG = 371.59 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 177.13 (s), 153.60 (s), 63.13 (t), 62.95 (t), 58.38 (d), 37.63 (d), 32.83 (t), 32.78 (t), 28.37 (d), 25.92 (q), 23.50 (t), 18.29 (s), 17.89 (q), 17.76 (q), 14.63 (q), -5.33 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexan-1-ol 26

D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761 [11]

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 168 mg (0.452 mmol) der Verbindung 25 in 3 ml Diethylether wird über einen Zeitraum von 40 Minuten mit Hilfe einer Dosierpumpe 452 µl (0.452 mmol, 1 equiv) einer 1 M Lösung von LAH in Diethylether zugegeben. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere LAH-Lösung zugetropft bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird gequenchet durch die Zugabe von 17 µl Wasser, 17 µl 15%iger wässriger NaOH-Lösung und 52 µl Wasser. Anschließend wird über grobes Kieselgel mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 94 mg (0.381 mmol) des Alkohols 26, entsprechend einer Ausbeute von 84 %.

Allgemeine Daten: C₁₃H₃₀O₂Si, FG = 246.46 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 68.25 (t), 63.12 (t), 35.72 (d), 33.03 (t), 32.84 (t), 25.94 (q), 23.13 (t), 18.34 (s), 16.51 (q), -5.29 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4

D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761 [11]

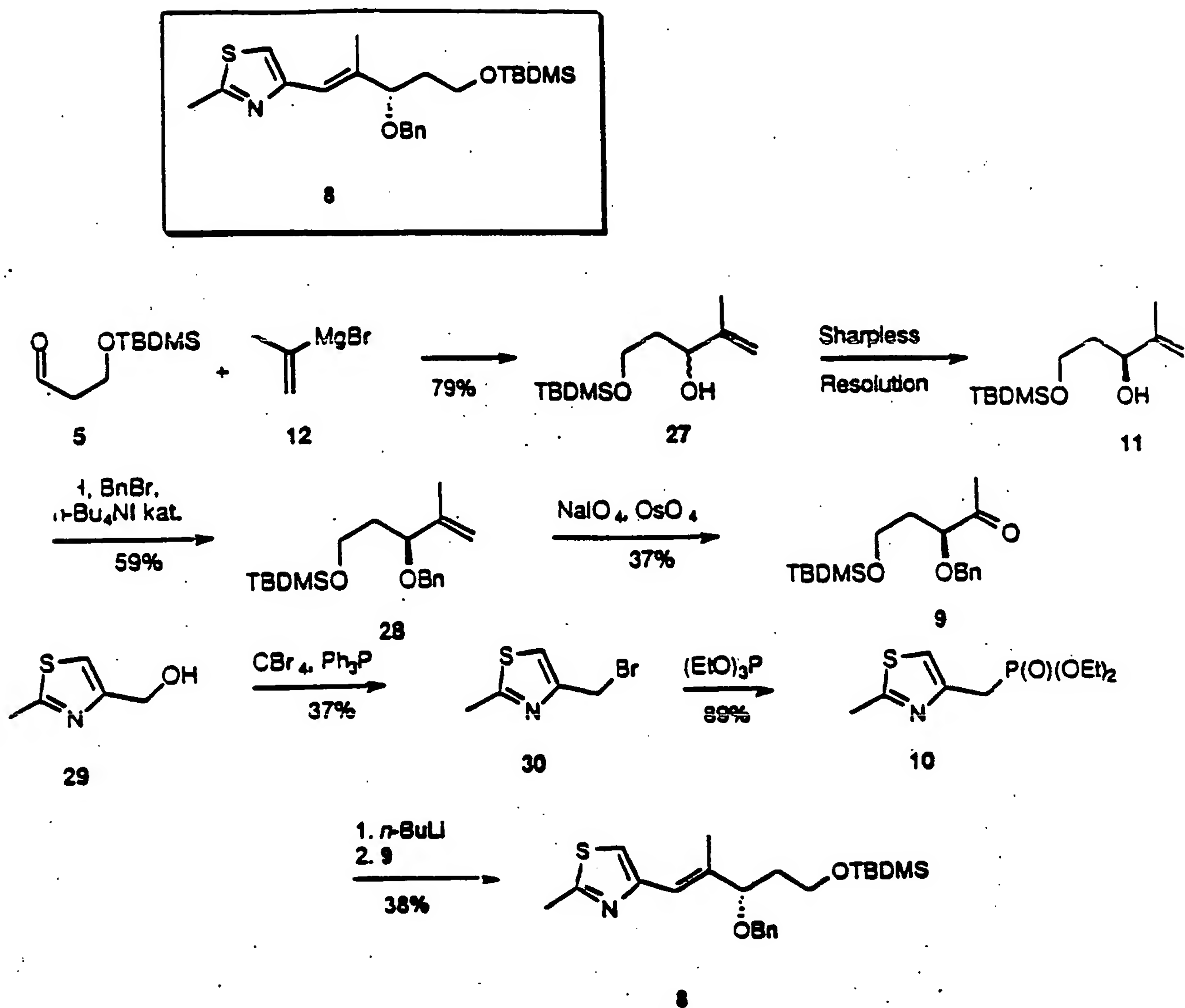
Eine Lösung aus 64 mg (0.505 mmol, 1.4 equiv) Oxalylchlorid in 2 ml CH₂Cl₂ wird auf -78 °C gekühlt und 79 mg (1.011 mmol, 12.8 equiv) DMSO addiert.

Nach 5 Minuten wird eine Lösung aus 89 mg (0.361 mmol) des Alkohols 26 in 1 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Man läßt 30 Minuten bei -78 °C rühren und addiert dann 161 mg (1.589 mmol, 4.4 equiv) NEt₃. Man ersetzt das -78 °C-Kältebad durch ein -30 °C-Bad und läßt eine weitere Stunde rühren. Anschließend wird mit 5.2 ml Pentan verdünnt, mit 3.4 ml einer 1 M wässrigen NaHSO₄-Lösung und 3 mal mit je 3.4 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Pentan:DE = 2:1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 77 mg (0.315 mmol) des Aldehyds 4, entsprechend einer Ausbeute von 87 %.

Allgemeine Daten: C₁₃H₂₈O₂Si, FG = 244.45 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.24 (d), 62.81 (t), 46.30 (d), 32.73 (t), 30.25 (t), 25.93 (q), 23.25 (t), 18.33 (s), 13.25 (q), -5.32 (q)

Synthese von Segment 8:



Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 8:

3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal 5

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propanediol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(t-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten: $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ =202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 27

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N₂ werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g 1 (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. rühren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH₄Cl-Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH₄Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Pentan = 1:6).

Man erhält 2.749 g 2 (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₁₂H₂₆O₂Si; FG=230.43

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

(*S*)-1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 11

Man löst 600 mg 2 (2.60 mmol) und 91.5 mg (-)-Diisopropyltartrat (0.391 mmol) unter N₂ in 10.4 ml abs. CH₂Cl₂ und versetzt mit 180 mg gepulvertem, frisch aktiviertem Molsieb 4 Å. Als interner Standard für die GC werden 100 ml *n*-Decan dazugegeben. Man kühlt auf -20 °C ab und gibt unter Rühren 74 mg Titan(IV)-isopropylat (0.260 mmol) dazu. Nach 30 Min. wird ein aliquoter Teil von etwa 4 Tropfen entnommen und bei 0 °C mit einer Mischung von je etwa 0.15 ml Ether und Eisen(II)-sulfat-Zitronensäure-Lösung (s. unten) aufgearbeitet. Die org. Phase dient als t₀-Probe für die GC. Man gibt 610 ml einer ca. 3 M-Lösung von *t*-Butylhydroperoxid in Isooctan (1.82 mmol) dazu. Die Reaktionsmischung wird im Kühlschrank bei -22 °C aufbewahrt. Ein- bis zweimal täglich werden Proben entnommen und wie oben aufgearbeitet. Die jeweilige Konzentration von 11 wird gaschromatographisch bestimmt.

Nach 118 h wird die Reaktion bei etwa 50%-iger Umsetzung von 27 abgebrochen.

Bei -20 °C wird eine frisch angesetzte, auf 0 °C gekühlte Lösung von 3.3 g Eisen(II)-sulfat-heptahydrat und 1.1 g Zitronensäuremonohydrat in 10 ml dest. Wasser dazugegeben. Nach 20 Min. kräftigem Rühren ohne weitere Kühlung wird die Mischung dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die ges. org. Phasen werden auf ca. 10 ml eingeeengt und bei 0 °C 30 Min. lang mit 3 ml NaOH-Lsg. (30% in ges. NaCl-Lsg) gerührt. Es wird wiederum dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

eingengt. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Pentan = 1:6) liefert 274 mg 11 (1.19 mmol; 46% des Eduktes) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_2Si$; FG=230.43

($c=1$, $CHCl_3$), $[a]_D = -4.6^\circ$; ee = 90% (berechnet durch Integration der olefinischen 1H -NMR-Signale sowie des 1H -NMR-Signals der C-4-Methylprotonen der diastereomeren Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)- α -Methoxy- α -trifluor-methyl-phenylelessigsäurechlorid, S(+)-MTPA-Cl)

Die absolute Konfiguration des überwiegenden Enantiomers wurde nach der Methode von MOSHER durch Vergleich der 1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte von 11 mit S(+)-MTPA-Cl bzw. R(-)-MTPA-Cl bestimmt.

(S)-3-Benzzyloxy-1-[(*t*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-methyl-4-penten 28

70 mg einer Suspension von 35% Kaliumhydrid in Mineralöl (0.609 mmol) werden unter N_2 mit 0.5 ml abs. THF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 1.5 ml Benzylbromid (12.6 mmol) dazu. Unter Rühren wird eine Lösung von 117 mg 11 (0.508 mmol) und 3 mg Tetra-*n*-butylammoniumiodid (8 mmol) in 1 ml abs. THF dazugetropft. Nach 15 Min. läßt man auf RT erwärmen. Es wird 19 h gerührt, danach werden 8 ml ges. NH_4Cl -Lsg. eingespritzt. Die Mischung wird zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. und einmal mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird der Hauptteil des noch vorhandenen Benzylbromides bei RT im Hochvakuum abgezogen. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Petrolether = 1: 100) liefert 96 mg 28 (0.299 mmol; 59% d.Th.) als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $C_{19}H_{32}O_2Si$, FG=320.54

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ =144.70 (s), 138.87 (s), 128.33 (d), 127.78 (d), 127.40 (d), 113.54 (t), 80.03 (d), 70.07 (t), 59.71 (t), 37.18 (t), 25.97 (q), 18.30 (s), 16.75 (q), -5.28 (q), -5.31 (q)

(S)-3-Benzoyloxy-5-[(*t*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-pentanone 9

Zu einer Mischung aus 1.5 ml THF und 1.5 ml Wasser werden 38 mg 28 (118 mmol) gegeben. 48 mg einer Lsg. von 2.5% OsO₄ in *t*-Butanol (4.7 mmol) werden mit 0.5 ml THF gemischt und dazugetropft. Es wird 5 Min. gerührt; dann werden 127 mg NaIO₄ (590 mmol) dazugegeben. Nach 12 h kräftigem Rühren bei RT wird die Reaktionsmischung in 20 ml Ether gegossen und mit 5 ml Wasser verdünnt. Man extrahiert zweimal mit Ether, trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ und engt ein. Flashchromatographische Reinigung (Ether:Pentan = 1:4) liefert 14 mg 5 (43.4 mmol; 37% d.Th.) als graubraunes Öl.

Allgemeine Daten: C₁₈H₃₀O₃Si; FG=322.53

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=211.00 (s), 137.67 (s), 128.51 (d), 127.94 (d), 127.90 (d), 82.00 (d), 72.59 (t), 58.68 (t), 35.23 (t), 25.94 (q), 25.68 (q), 18.30 (s), -5.38 (q), -5.43 (q)

4-Hydroxymethyl-2-methylthiazole 29

Die Verbindung 29 wird durch Ringschluß von L-Cystein-methylester-hydrochlorid mit Acetaldehyd, anschließender Dehydrierung über MnO₂ und Reduktion der Methylestergruppe durch LAH hergestellt.

Allgemeine Daten: C₅H₇NOS; FG=129.19; CAS-Nr. [76632-23-0]

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ=167 (s), 156.0 (s), 114.4 (d), 60.5 (t), 19.0 (q)

4-Bromomethyl-2-methylthiazole 30

Man löst 60 mg 29 (0.464 mmol) in 1 ml abs. Ether und gibt unter Rühren 47 mg Triphenylphosphin (0.511 mmol) und 169 mg Tetrabrommethan (0.511 mmol) dazu. Nach 16 h Rühren (RT) wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und flashchromatographisch gereinigt (Ether:Pentan = 1:5). Man erhält 33 mg 30 (0.172 mmol; 37% d.Th.) als helles bräunliches Öl.

Allgemeine Daten: C₅H₆BrNS; FG=192.08

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=166.91 (s), 151.63 (s), 117.25 (d), 27.11 (t), 19.25 (q)

Verbindung 10

150 mg 1 (0.78 mmol) und 300 ml Triethylphosphit (1.75 mmol) werden 1.5 h lang auf 160°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Triethylphosphit im Vakuum abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Ether/Methanol = 19:1) liefert 173 mg 2 (89 % d. Th.) als schwach gelbliches Öl.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.44 (s), 145.96 (ds, ²J(C,P)=8.2 Hz), 115.67 (dd, ³J(C,P)=7.4 Hz), 62.19 (dt, 2 C, ²J(C,P)=6.4 Hz), 29.35 (dt, ¹J(C,P)=141 Hz), 19.05 (q), 16.35 (dq, 2 C, ³J(C,P)=6.0 Hz)

(Anmerkung: Bei den zweifachen Angaben zur Signalmultiplizität bezieht sich das führende Zeichen auf die im Spektrum sichtbare durch C,P-Kopplung verursachte Multiplizität und das folgende Zeichen auf die durch C,H-Kopplung verursachte, im Standardspektrum unsichtbare Multiplizität.)

Verbindung 8

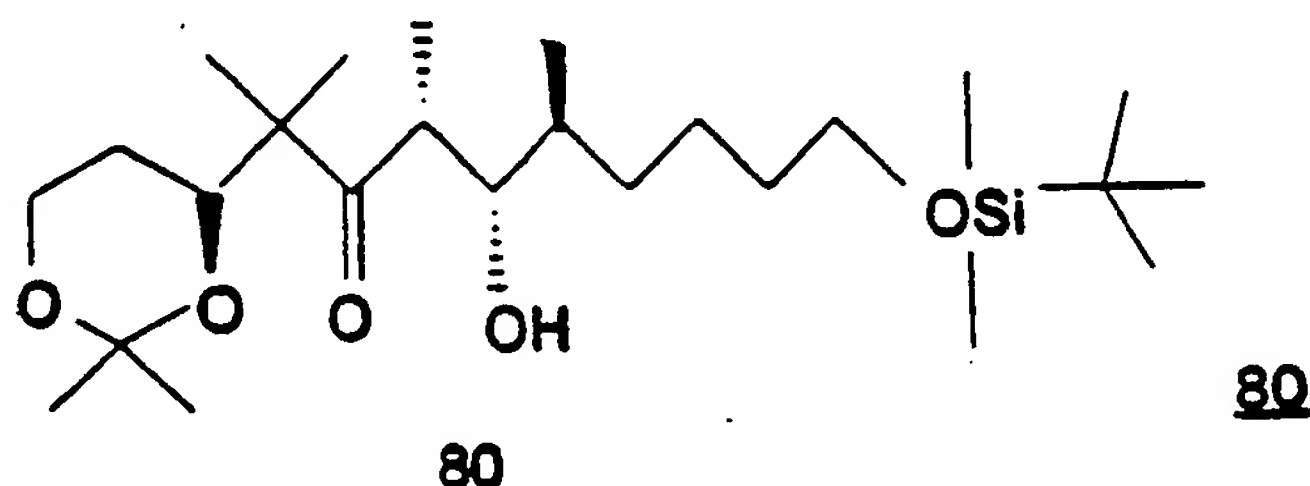
Unter N₂ werden 33 mg 2 (132 mmol) in 2 ml abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Man tropft 78 ml *n*-BuLi-Lsg. (15 % in Hexan; 125 mmol) dazu und läßt 45 Min. rühren. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von 35 mg Methylketon 9 (109 mmol) in 1 ml abs. THF dazugegeben. Nach langsamer Erwärmung auf RT läßt man noch 40 h rühren und gibt dann 10 ml ges. NH₄Cl-Lsg. zu der Reaktionsmischung. Es wird dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit wenig Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Flashchromatographische Reinigung (Pentan/Dichlormethan = 1:1, dann 1:2) liefert 17 mg 4 (38 % d. Th.) als farbloses Öl.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (s), 152.90 (s), 139.74 (s), 138.84 (s), 128.33 (d, 2 C), 127.77 (d, 2 C), 127.41 (d), 121.33 (d), 115.67 (d), 82.00 (d), 70.30 (t), 59.69 (t), 37.58 (t), 25.98 (q, 3 C), 19.26 (q), 18.30 (s), 13.44 (q), -5.25 (q), -5.31 (q)

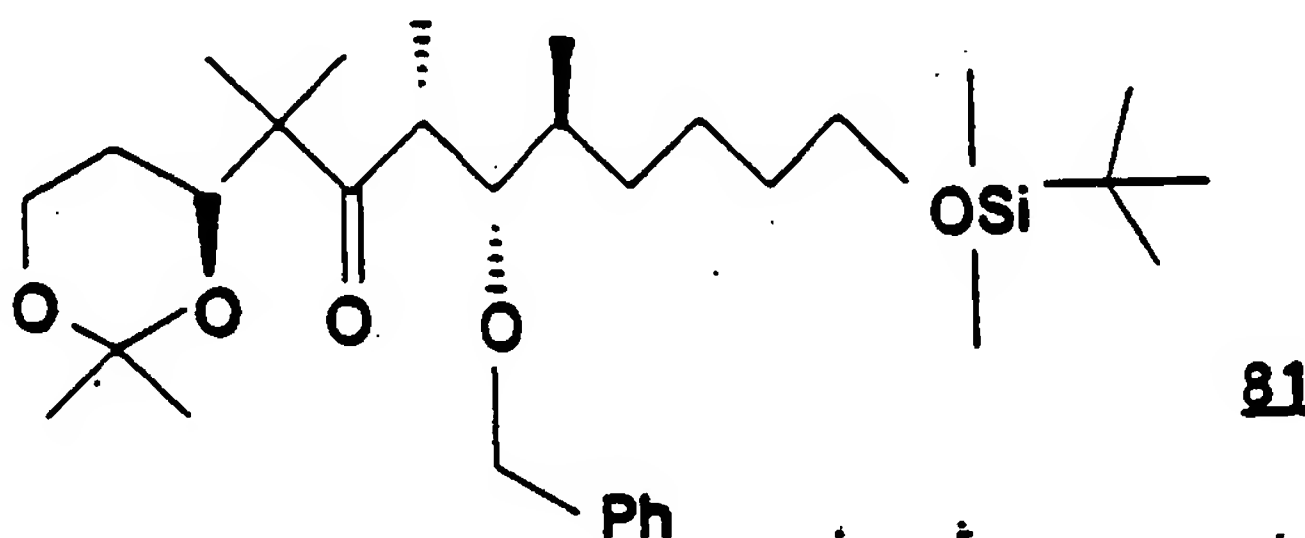
Darstellung von (4S,6S)-10-(tert.-Butyldimethylsilyoxy)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-decan-3-on 80

Zu einer Lösung von 23 mg Diisopropylamin (0.227 mmol, 1 eq.) in 1 ml THF werden bei 0°C 142 μ l (0.227 mmol, 1 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 49 mg (0.227 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on **3**, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 35 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend werden 55 mg (0.224 mmol, 0.99 eq.) (S)-6-(tert.-Butyldimethylsilyoxy)-2-methyl-hexanal **4** zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 49 mg (0.107 mmol, 48%) des Aldolprodukts als farbloses Öl.

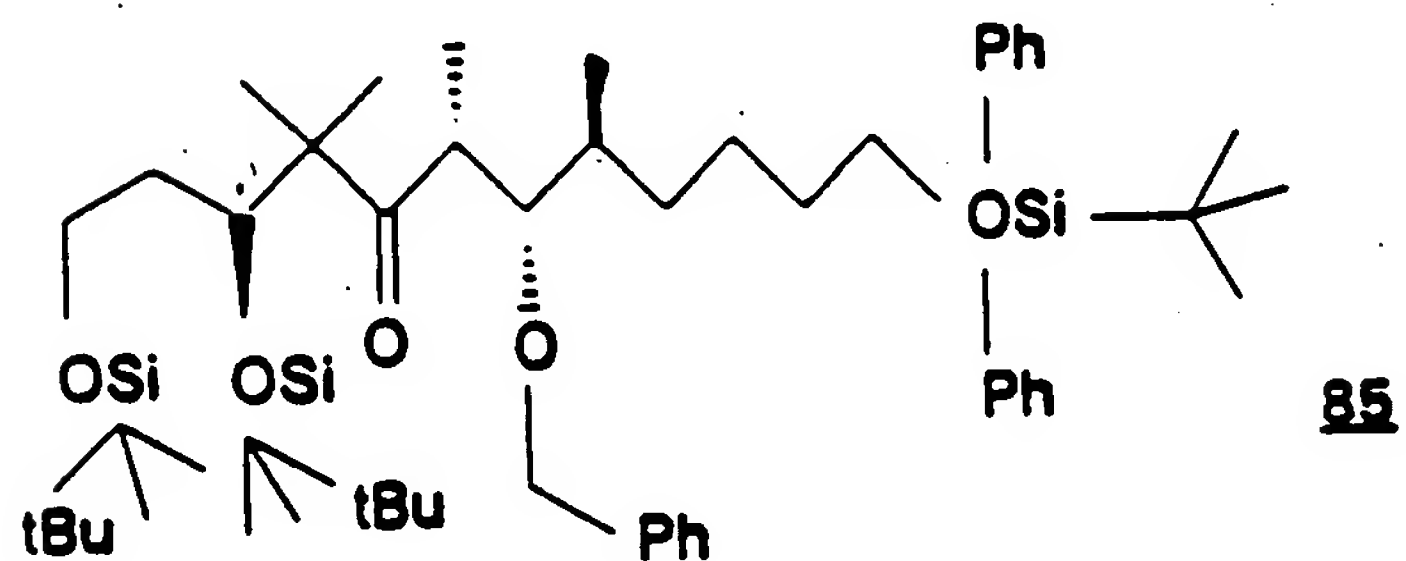
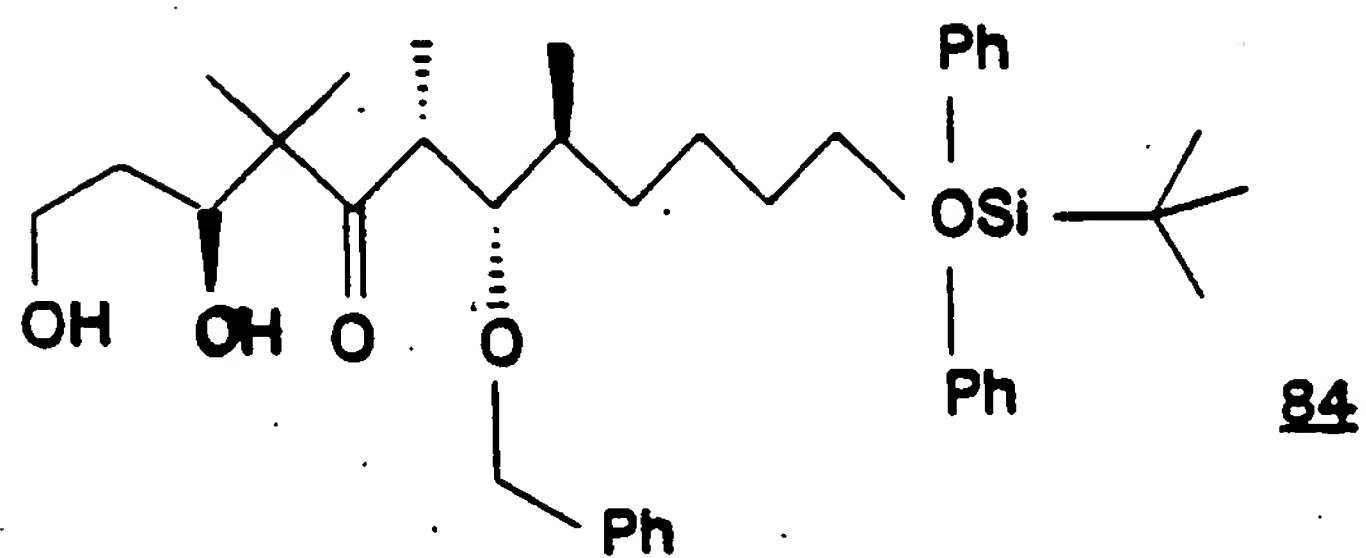
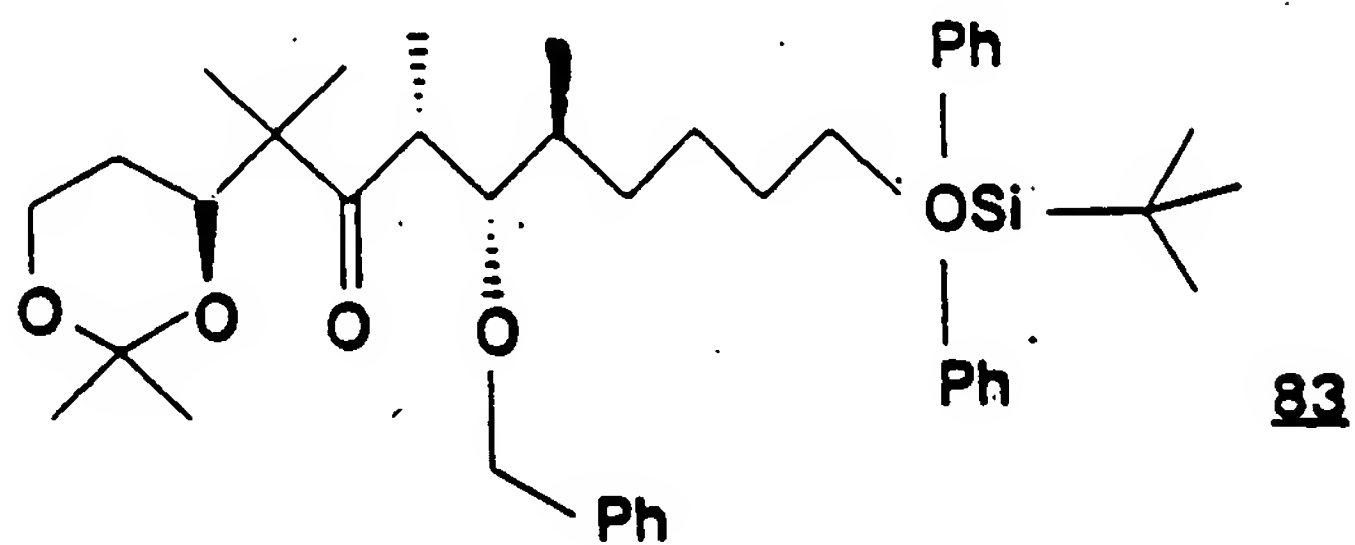
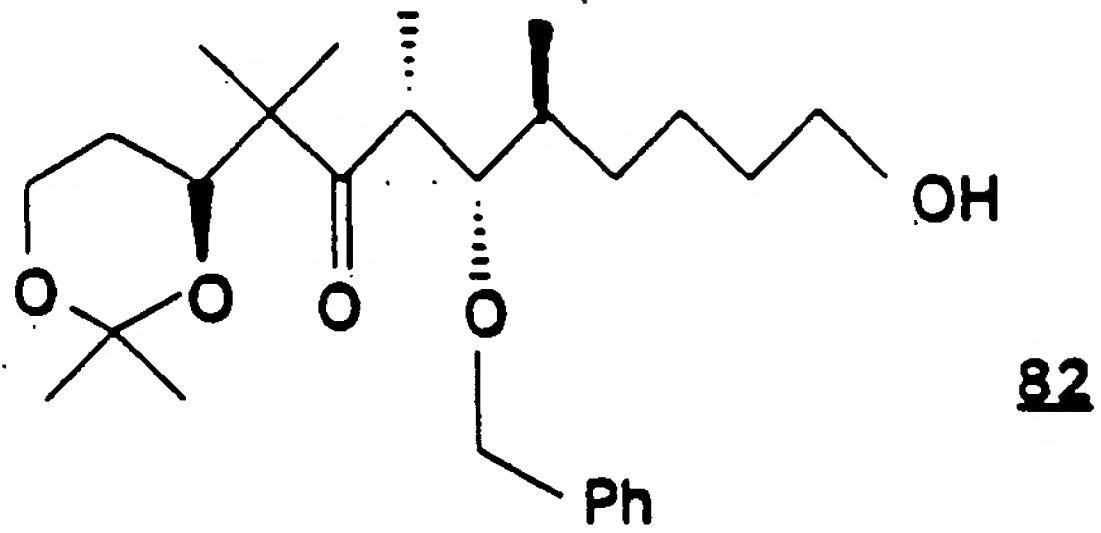
¹³C-NMR (50MHz, C₆ D₆): 98.50 (s), 74.93 (d), 74.65 (d), 63.25 (t), 59.70 (t), 51.56 (s), 41.70 (d), 35.82 (d), 33.67 (t), 33.05 (t), 30.01 (q), 26.17 (q), 25.37 (t), 23.32 (t), 21.53 (q), 19.01 (q), 18.69 (q), 18.51 (s), 15.63 (q), 9.63 (q)

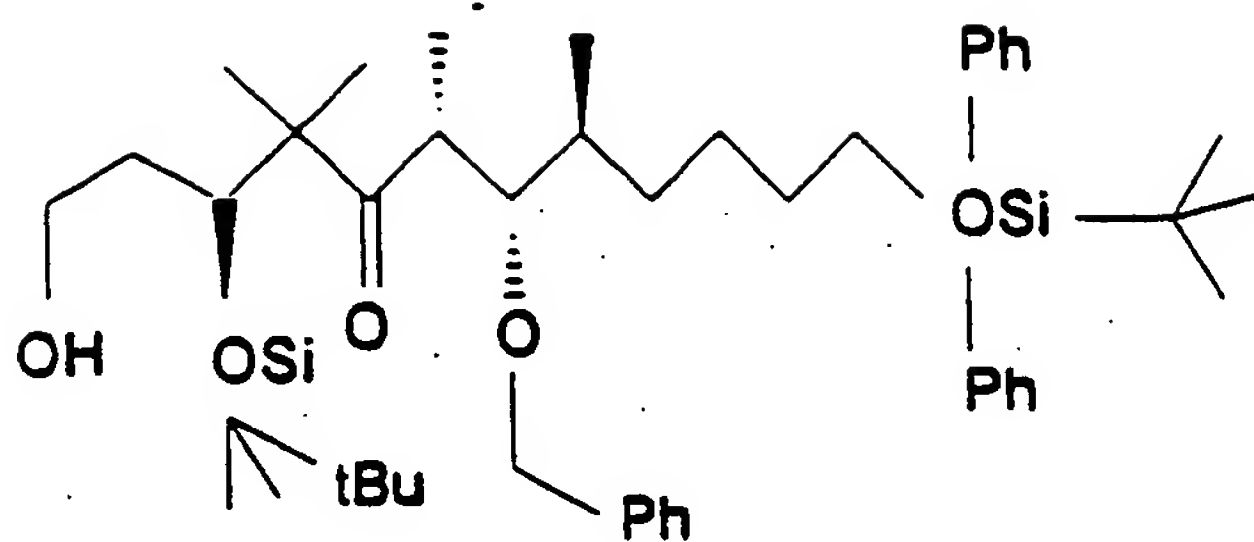


Gemäß konventioneller Methoden wird der Benzylether hergestellt, um **81** zu erhalten; es können hier auch andere Hydroxylschutzgruppen verwendet werden.

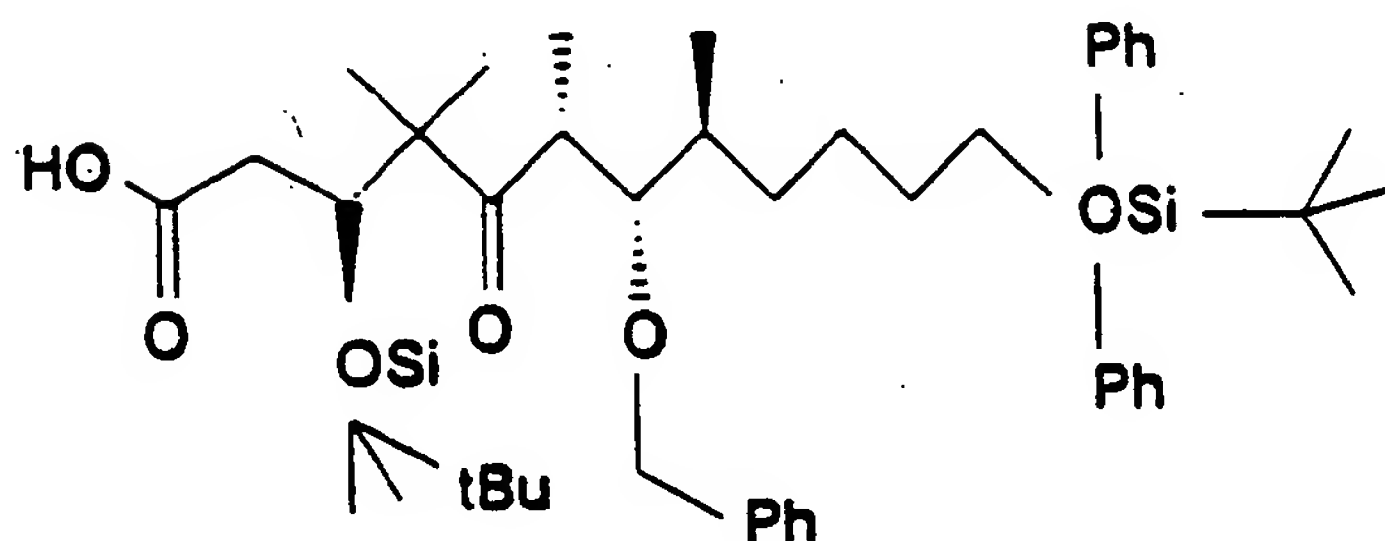


Die Stufenfolge bis 86 ist aus dem Stand der Technik zu entnehmen, konventionelle Schutzgruppenchemie.

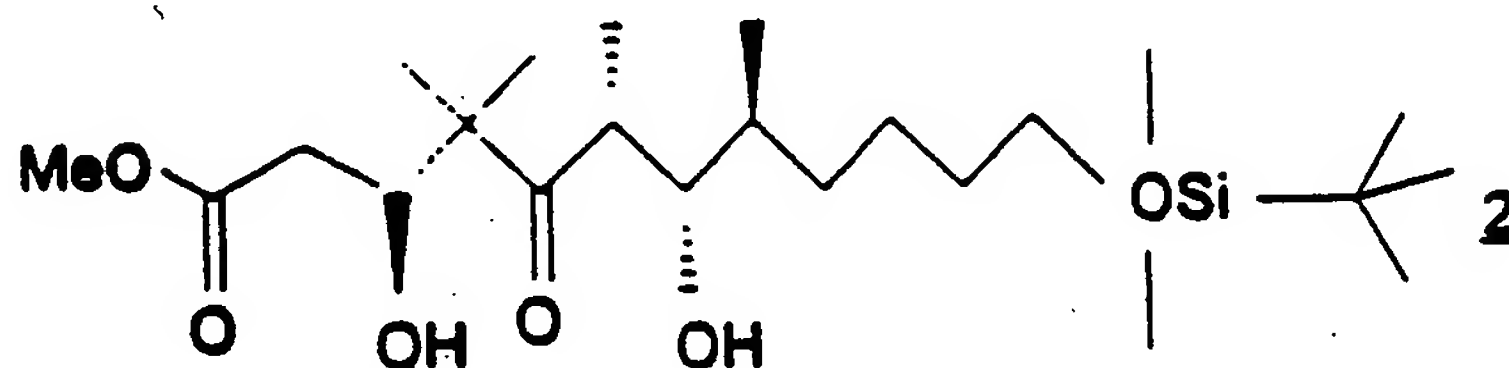


**86**

Durch Oxidation, z. B. Pyridiniumdichromat wird die Carbonsäure **87** erhalten

**87**

Die Veresterung zu **2** erfolgt hier beispielsweise mit DMAP/DCCI
(Angew. Chem. 90, (1978), S. 556)

**2**

Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 5, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen. Ebenso Derivate der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 5, die an den Hydroxyl-, Carbonyl oder Carboxylgruppen andere Schutzgruppen tragen, die gemäß Methoden aus dem Stand der Technik herstellbar sind.

Die Erfindung beinhaltet auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 5

Literaturverzeichnis

- [1] P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3388-3390
- [2] A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csáreg, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1139-1148
- [3] H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat, P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 432-439
- [4] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947
- [5] W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1625-1627
- [6] G. Wulff, W. Krüger, G. Röhle, *Chem. Ber.* 1971, 104, 1387-1399
- [7] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6190-6191
- [8] D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2102-2106
- [9] J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853
- [10] A. Gonzalez, *Synth. Comm.* 1991, 21, 1353-1360
- [11] D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

Patentansprüche

- 1.) 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on, 3
- 2.) 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyl-hexanal 4
- 3.) Thiazolderivat 8
- 4.) (4S,6S) -10-(*tert*. Butyldimethylsilyloxy)- 2 -(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,-trimethyl-decan-3-on,
(dem Aldolreaktionsprodukt aus 3 und 4)
- 5.) (3S,6R,7S,8S)-7-Benyloxy-3-(*tert*.-butyldimethylsilyloxy)-12-(*tert*.-butyldiphenylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-dodecansäuremethylester, dem 7-Benzylether von 2
- 6.) Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 5.
- 7.) Derivate der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 5, die an den Hydroxyl-, Carbonyl oder Carboxylgruppen andere Schutzgruppen tragen.

Zusammenfassung

Es werden Zwischenprodukte innerhalb der Totalsynthese von Epothilon A und B beschrieben.

Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3/5 = 3
BD

Note - WO 98/08849

No EP Filings
fank Hoffman/
james Grant/3727
fh24

5.X.98

File 351:DERWENT WPI 1963-1998/UD=9839:UP=9836:UM=9834

(c)1998 Derwent Info Ltd

*File 351: Effective October 1. DialUnit rates adjusted for unrounding.

See HELP NEWS 351 for details.

Set Items Description

?e pn=WO 9808849

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=WO 9808847
E2	1	PN=WO 9808848
E3	1	*PN=WO 9808849
E4	1	PN=WO 9808850
E5	1	PN=WO 9808851
E6	1	PN=WO 9808852
E7	1	PN=WO 9808853
E8	1	PN=WO 9808854
E9	1	PN=WO 9808855
E10	1	PN=WO 9808856
E11	1	PN=WC 9808857
E12	1	PN=WO 9808858

Enter P or PAGE for more

?se3

S1 1 PN="WO 9808849"

?t sl/19/1

1/19/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011776317 **Image available**

WPI Acc No: 98-193227/199817

Related WPI Acc No: 97-491318

XRAM Acc No: C98-061819

**Production of epothilone compounds with taxol-like activity - by total
synthesis from new thiazolyl-hydroxy-alkyl-diene and protected
dihydroxy-oxo-tridecenoic acid intermediates**

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD); NOVARTIS AG (NOVS)

Inventor: BAUER A; BOHM O M; CORDES M; LIMBERG A; SCHINZER D; BOEHM O M

Number of Countries: 071 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9808849	A1	19980305	WO 97DE111	A	19970115	C07D-493/04	199817 B
DE 19645361	A1	19980430	DE 1045361	A	19961028	C07C-069/738	199823
DE 19645362	A1	19980430	DE 1045362	A	19961028	C07D-493/04	199823
AU 9721493	A	19980319	AU 9721493	A	19970115	C07D-493/04	199831

Priority Applications (No Type Date): DE 1045362 A 19961028; DE 1036343 A
19960830; DE 1045361 A 19961028

DE 19636343

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9808849 A1 G 48

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BB BG BR BY CA CH CN CZ DK
EE ES FI GB GE HU IL IS JP KE KG KP KR KZ LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN
MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK TJ TM TR TT UA UG US UZ VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT KE
LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG

DE 19645361 A1 12 Add to

DE 19636343

DE 19645362 A1 14

AU 9721493 A Based on

WO 9808849

Abstract (Basic): WO 9808849 A

Production of epothilone A and B of formula (I) comprises esterification of a thiazolyl-hydroxyalkyldiene (II) with a protected 3,7-dihydroxy-5-oxo-tridecenoic acid (III) and conversion of the resulting ester into (I) by the following sequence of reactions: (a) ring closure involving olefin metathesis in the presence of a noble metal catalyst; (b) optional deprotection of protected hydroxy groups. (c) epoxidation and (d) deprotection of protected hydroxy groups as required. R = H (epothilone A) or Me (epothilone B); B = benzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Also claimed are starting materials (II) and (III) and desoxy-epothilone intermediates (IV) (obtained from step (a) and optionally (b)); B1 = H; benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Further claimed are

2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-one (V); 2-methyl-6-heptenal (VI); 2,6-dimethyl-6-heptenal (VII) and (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-one (sic) (DDHTU); used for the preparation of (III); as well as protected thiazolyl-hydroxyalkyldienes (VIII) used for the preparation of (II); B2 = benzyl; p-methoxybenzyl; tetrahydropyranyl; or silyl protecting group.

Note - The final claim appears to cover stereoisomers of all the above compounds except (DDHTU) and (VIII) [sic: the phrasing of the claims is ambiguous].

(I) are known from DE 4138042.

USE - (I) have taxol-like activity and are of potential use in cancer therapy.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; COMPOUND; TAXOL; ACTIVE; TOTAL; SYNTHESIS; NEW; THIAZOLYL; HYDROXY; ALKYL; DIENE; PROTECT; DI; HYDROXY; OXO; ACID; INTERMEDIATE

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Main): C07C-069/738; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07C-047/21; C07C-049/203;

C07C-059/01; C07C-059/215; C07C-069/716; C07D-263/24; C07D-277/24;

C07D-309/06; C07D-309/12; C07D-319/06; C07D-417/06; C07F-007/18

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B05-B01B; B06-A02; B07-A02; B07-A03; B07-F01;

B10-C04D; B14-H01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 A544 A910 A940 A970 B515 C017 C100 C710 C720 M411 M730 M903 Q421

02 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H422 H7 H721 H8 J5 J522

L9 L942 M1 M126 M133 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331 M342 M412

THIS PAGE BLANK (USPTO)

M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903 M904 N209 N213 N241 N242 N262
N282 N305 N306 N309 N313 N341 N342 N362 N441 N480 N511 N512 P633
9817-35801-P 40014

03 B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014 F015 F016
F017 F019 F123 F130 F199 F710 G010 G013 G019 G100 H401 H402 H421
H422 H521 H522 H541 H542 H7 H721 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M129 M133
M141 M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250 M272 M281 M282 M283 M311
M313 M321 M322 M331 M342 M373 M391 M392 M411 M413 M510 M522 M523
M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35802-N 40014 00561

04 B414 B514 B614 B711 B712 B720 B743 B744 B831 B832 F012 F013 F014
F019 F123 F199 G010 G019 G100 H521 H522 H581 H582 H7 H721 J0 J011 J1
J171 J5 J581 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223
M224 M225 M226 M231 M232 M233 M250 M280 M283 M311 M315 M316 M321
M322 M333 M342 M343 M373 M381 M391 M392 M411 M413 M414 M510 M520
M521 M522 M530 M531 M532 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35805-N 40014
00561

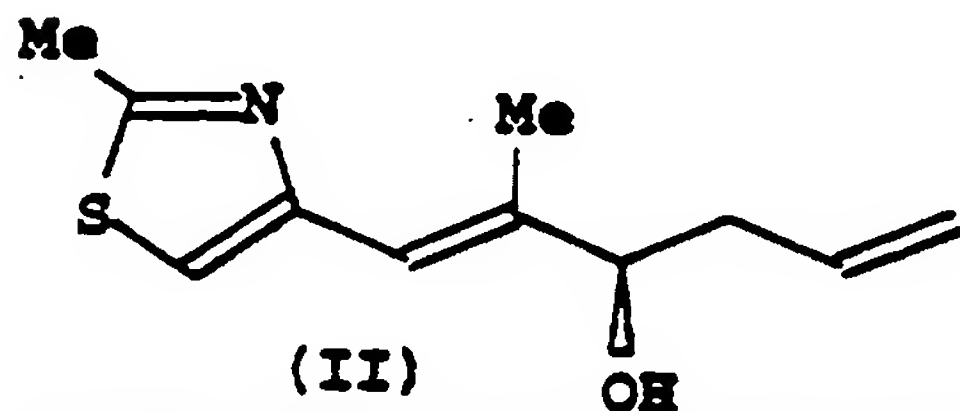
05 B614 B711 B720 B743 B831 F012 F013 F014 F019 F123 F710 G010 G013
G100 H401 H481 H521 H541 H581 H7 H722 M210 M211 M212 M213 M214 M215
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M250
M272 M281 M283 M311 M315 M321 M333 M342 M373 M391 M392 M411 M413
M510 M521 M522 M530 M531 M540 M710 M800 M903 M904 9817-35806-N 40014
00561

06 F012 F014 F017 F163 H401 H481 J5 J581 M210 M211 M212 M240 M262 M281
M282 M313 M316 M321 M331 M333 M340 M342 M372 M381 M391 M413 M510
M521 M530 M540 M710 M903 M904 9817-35803-N 40014 00561 00262

07 H7 H721 J4 J471 M220 M221 M222 M232 M262 M281 M320 M416 M710 M800
M903 M904 9817-35804-N 40014 00561 00262

Ring Index Numbers: : 40014; 00561; 00262

Generic Compound Numbers: 9817-35801-P; 9817-35802-N; 9817-35805-N;
9817-35806-N; 9817-35803-N; 9817-35804-N



(INSERT IMAGE BMP "W0B3B13D.bmp")

?save temp

Temp SearchSave "TD335" stored

?b 345;exs

05oct98 13:28:07 User301264 Session D786.2

File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat., 1998/UD=9839

(c) 1998 European Patent Office

*File 345: The EPO is working to correct some garbled Japanese titles.

Set Items Description

Executing TD335

>>>SET HILIGHT: use ON, OFF, or 1-5 characters

S1 1 PN="WO 9808849"

?t s1/3/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)